Ueber das

Cholesterin und seine medizinische Bedeutung

(literarisch-theoretische Studie).

Inaugural-Dissertation

der hohen medicinischen Fakultät

der

Königl. Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

zur

Erlangung der Doktorwürde

im Mai 1892

vorgelegt von

Hugo Moos
prakt. Arzt aus Ulm a. D.

Erlangen, 1892.
Druck der Universitäts-Buchdruckerei von E. Th. Jacob.

Gedruckt mit Genehmigung der hohen medizinischen Fakultät der Universität Erlangen.

Referent: Prof. Dr. Rosenthal.

Seiner lieben Mutter

sowie dem

Andenken seines teuren Vaters

in kindlicher Liebe

gewidmet

vom Verfasser.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535708_0100

Einleitung.

Die pathologische Anatomie lässt uns trotz der enormen Fortschritte, welche sie seit Virchow's bahnbrechender Thätigkeit gemacht hat, noch vielfach im Stich bei der Forschung nach den Ursachen von Krankheiten des Nervensystems. So giebt es bekanntlich darunter eine besondere Gruppe, der man, weil sich keine genügenden pathologisch-anatomischen Veränderungen nachweisen lassen, den Namen „Funktionelle Nervenkrankheiten" gegeben hat.

Vielleicht erweist sich bei diesen die pathologisch-chemische Forschung glücklicher, vermittelst deren sich, ganz im Allgemeinen gesprochen, noch feinere Veränderungen nachweisen lassen, als vermittelst der pathologisch-anatomischen Forschung.

Unterliegt es ja doch keinem Zweifel, dass die pathologische Chemie, die (nicht zum Mindesten durch das Verdienst Hoppe-Seyler's) schon jetzt einen der stattlichsten Zweige medizinischer Wissenschaft bildet, zu ausserordentlich weitgehenden Hoffnungen berechtigt, nach den grossen Erfolgen, die sie schon jetzt aufzuweisen hat.

Wie Vieles, nicht nur wissenschaftlich Interessantes, sondern auch praktisch Wichtiges hat sie z. B. auf dem Gebiet der Stoffwechselkrankheiten schon zu Tage gefördert! Hiebei handelte es sich aber im Wesentlichen um Untersuchungen der tierischen Flüssigkeiten, während solche der Gewebe selbst erst viel weniger ausgeführt wurden, und doch darf man sich auch von letzteren, vor

allem bei Krankheiten des Nervensystems, recht interessante Resultate versprechen.

Dies gilt besonders in Bezug auf den Prozentgehalt an Cholesterin, das sich im Nervengewebe in ausserordentlich reichlicher Menge vorfindet. So fand Petrowsky[1]) in der weissen Substanz des Gehirn's vom Rind auf 100 Teile Trockensubstanz 51,9 gr. Cholesterin, in der grauen Substanz 18,68 % Cholesterin; es wären dies ausserordentlich grosse Mengen, auch wenn, wie dies Petrowsky für möglich hält, das Cholesterin mit etwas Fett vermengt war. — Bedenkt man nun, dass es so vielfach im Körper unter pathologischen Verhältnissen zu krystallinischen Abscheidungen von Cholesterin kommt, so in Hydrocelen, Ovarialcysten, Atherombälgen der Haut, den sogen. atheromatösen Arteriengeschwüren, Eiter, Tuberkelmassen, Strumacysten, so wird es im höchsten Grade wahrscheinlich, dass es auch im Nervensystem, das so ausserordentlich viel Cholesterin schon normalerweise enthält, zu solcher Abscheidung von Cholesterin-Krystallen kommen kann, was, bei der starken Reizbarkeit des Nervengewebes überhaupt, irgend welche nervöse Erscheinungen zur Folge haben müsste. Jedenfalls dürfte das Cholesterin Beziehungen haben zur Physiologie und Pathologie des Nervensystems.

Solche Gedanken waren es, die bei Verfasser das Interesse für die Substanz erweckten und Veranlassung wurden, die über das Cholesterin vorhandene Literatur eingehender zu studieren.

Dabei wurde Folgendes ermittelt:

Ueber Chemie des Cholesterin.

Das Cholesterin wurde am Ende des vorigen Jahrhunderts in den Gallensteinen entdeckt. — Weiterhin

1) Archiv f. ges. Physiol. Bd. VII. p. 367.

unterwarf besonders Chevreul[1]) 1815 die Substanz einer genaueren Untersuchung; von ihm rührt auch der Name „Cholesterin“ her (*χολὴ στέρεα* = feste Galle); es fiel ihm die Unverseifbarkeit der Substanz auf. Nachdem sodann schon Gerhardt[2]) die Ansicht ausgesprochen hatte, das Cholesterin möge eine zu der Alkohol-Gruppe gehörige Substanz sein, eine Ansicht, die sich heutzutage glänzend bestätigt hat, gelang es Berthélot[3]), Verbindungen von Säuren mit Cholesterin herzustellen, ähnlich wie er schon früher Verbindungen von Glycerin mit Fettsäuren hergestellt hatte.

Weitere Beweise dafür, dass das Cholesterin ein Alkohol ist, brachten später Planer[4]), welcher Cholesterilchlorid darstellte, und sodann Lindenmeyer[5]), der zeigte, dass das Cholesterin auch die Eigenschaft der Alkohole, Metalle an Stelle von Wasserstoff der Hydroxyl-Gruppe aufzunehmen, teile, indem er Natriumcholesterilat darstellte.

Die chemische Konstitution des Körpers ist wahrscheinlich $C_{26}H_{43}.OH$ oder $C_{25}H_{41}.OH$. Maly[6]) glaubt, dass das OH an einer Methyl-Gruppe sitze.

Walitzky[7]) machte darauf aufmerksam, dass das Cholesterin in seinen Derivaten manche Analogie mit den Terpenen zeige, und neuerdings hat Weyl[8]) darauf hin-

---

1) Annal. de Chim. XCV.

2) Gerhardt: Traité de Chimie organique III (1854).

3) Vergl. Berthélot: Sur plusieurs alcools nouveaux. Annal. de Chim. et Phys. 3. Ser. 1859 p. 51.

4) Annalen d. Chem. u. Pharmac. Bd. CXVIII p. 25.

5) Lindenmeyer: Beiträge zur Kenntniss des Cholestearins. Inaug.-Diss. Tübingen 1863.

6) Hermann, Handbuch der Physiologie Bd. V 2. Th. 1881 p. 153.

7) Berliner Berichte Bd. XI 1311, 1876.

8) Arch. f. Anatom. u. Physiol. Physiol. Abth. 1886 p. 122.

gewiesen, dass die Kohlenwasserstoffe, in welche das Cholesterin durch konzentrierte Schwefelsäure zerlegt wird, wahrscheinlich Terpene sind.

Schliesslich sei hier noch erwähnt, dass Redtenbacher[1]) die Entdeckung gemacht hat, dass aus dem 1. Anhydrit der Cholalsäure, welche ein Hauptbestandteil der Gallensäuren ist, aus der Choloidinsäure, bei Behandlung mit konzentrierter Salpetersäure, bis sie nicht mehr einwirkt, die gummiartige Cholesterinsäure ($C_8H_{10}O_5$) gebildet wird, und dass die gleiche Säure aus Cholesterin ebenso erhalten wird durch dieselbe Behandlung, so dass sich dadurch ein innerer Zusammenhang zwischen Gallensäuren und Cholesterin zu ergeben scheint.

Im Uebrigen stellt das Cholesterin einen krystallinischen Körper dar, der völlig unlöslich ist in Wasser, verdünnten Säuren und selbst konzentrierten Alkalilaugen, und nicht leicht chemischen Umwandlungen unterlegen ist (Ausführlicheres s. Hoppe-Seyler, Handbuch der Physiologisch- und Pathologisch-Chemischen Analyse 1883 p. 223—226).

In Betreff der Muttersubstanz des Cholesterins bestehen nur Vermutungen, und zwar ist die verbreitetste Ansicht die, dass es aus Eiweiss entstehe; schon Mialhe[2]) war dieser Ansicht, da dasselbe wie die Eiweisssubstanzen sehr reich an C., an Kohlenstoff sei; ausserdem hat er die Meinung, dass es mangelhafter Circulation und Oxydation seinen Ursprung verdanke wegen seines reichlichen Vorkommens in geschlossenen Hohlräumen. Pagès[3])

---

1) Annal. der Chemie LVII p. 145. 1846 (Citat nach Hermann, Physiol. Bd. V 2. Th. p. 137).

2) Mialhe: Chimie appliquée à la physiologie et à la thérapeutique, Paris 1856 (Citat nach Pagès, Thèses de Strassbourg 1869. Tome X. 3. Série Nr. 212).

3) Pagès l. c.

schloss sich der Ansicht von Mialhe an; er hält mangelhaften Oxydationsprozess für die Ursache der Vermehrung des Cholesterins bei den Winterschläfern während des Winterschlafes, beim Foetus, bei Gefangenen, bei Lungenkranken etc. Sodann tritt mit aller Entschiedenheit Lindenmeyer[1]) dafür ein, dass das Cholesterin aus Eiweiss entstehe, wegen seines steten Vorkommens in eiweissreichen Flüssigkeiten. Auch Beneke[2]) spricht sich für diese Ansicht aus. Jedoch scheint die Substanz nach den Versuchen, welche Burchard[3]) in neuerer Zeit anstellte, wenn überhaupt, so jedenfalls kein direktes Spaltungsprodukt des Eiweisses zu sein. Es gelang ihm weder durch Erhitzen von Eiweiss mit Salzsäure, Essigsäure, Kalilauge und Barythydrat, noch durch Behandlung desselben mit Pankreasferment (Trypsin) in den Zersetzungsprodukten Cholesterin nachzuweisen. Burchard selbst weist die Auffassung des Cholesterins als eines Spaltungsproduktes des Eiweisses auf Grund seiner Versuche zurück.

Eine andere Möglichkeit wäre die, dass das Cholesterin aus Fetten entstünde. Schon Bérthelot[4]) glaubt letzteres: er ist der Meinung, dass das Cholesterin seinen Ursprung der Zersetzung von Cholesterinäthern verdanke, die Aehnlichkeit hätten mit den Fetten[5]), wobei sich dann dasselbe als unlösliche und krystallisierbare Substanz abscheide. Diese Ansicht hat heutzutage sehr an Wahrscheinlichkeit gewonnen, nachdem solche Cholesterinfette in der That im Tierkörper nachgewiesen sind.

---

1) Lindenmeyer op. cit.

2) Archiv d. Vereins f. wissenschaftl. Heilkunde v. Vogel u. Beneke 1866. II. Bd. p. 446.

3) Burchard: Beiträge z. Kenntniss der Cholesterine. Inaug.-Diss. Rostock 1889.

4) op. citat. p. 63.

5) Fette sind bekanntlich Fettsäure-Glyzerin-Aether.

Schulze[1]) entdeckte 1870 im Wollfett der Schafe eine Aetherverbindung des Isocholesterin, und in neuester Zeit gelang es Liebreich[2]), Cholesterinfette in der menschlichen Haut und Haaren, Vernix caseosa, Federn und Schnäbeln der Vögel, im Huf des Pferdes nachzuweisen.[3]) Die Cholesterinfette entstehen hier wohl infolge von ungenügendem Oxydations-Prozess, da man annehmen muss, dass in den epidermoidalen Gebilden wegen des Mangels von Blutgefässen die Oxydationen, die ja vermittelt werden durch das Hämoglobin des Blutes oder vielmehr der Blutkörperchen, gehindert sind.

Auch Virchow[4]) vermutete einen inneren Zusammenhang zwischen den Verfettungsprozessen im Körper und der stärkeren Anhäufung von Cholesterin, da Fett und Cholesterinbildung so häufig zusammen vorkommen. Dass es jedoch aus den gewöhnlichen Fetten entstehe, ist sehr unwahrscheinlich, da, wie schon Lehmann[5]) hervorhob, man hiefür einen Reduktionsprozess annehmen müsste[6]), während doch sonst Oxydationsprozesse im tierischen Organismus vorwalten; auch wäre in diesem Fall zu erwarten, dass man in den roten Blutkörperchen, die nach Manasse[7]) 0,15 % Cholesterin enthalten, auch Fett finden würde, was nicht der Fall ist.

Vielleicht hat das Cholesterin auch Beziehungen zum Amyloid, da es sich, wie Hoppe-Seyler[8]) nachgewiesen, besonders reichlich in amyloid entarteten Lebern

---

1) Bericht der deutsch. chem. Gesellschaft zu Berlin 1873.

2) Archiv f. Physiologie v. Du Boi-Reymond 1890. p. 363 ff.

3) Es ist dies das sogen. Lanolin.

4) Virch. Archiv Bd. VIII Heft IV. Ueber Perlgeschw.

5) Angabe v. Tincelin: Thèses de Strasbourg 1869. 3. Série Nr. 228.

6) Cholesterin ist O ärmer als Fett.

7) P. Manasse. Ueber das Lecithin u. Cholesterin der roten Blutkörperchen. Zeitschr. f. physiol. Chemie XIV p. 437.

8) Hoppe-Seyler, Physiol. Chemie 1877 p. 718.

findet; Meckel v. Hemsbach[1]) nannte die amyloide Entartung direkt „Cholesterin und Speckkrankheit"; bei derselben sollen sich besonders häufig Gallensteine vorfinden. Er hielt das Amyloid für eine komplizierte Cholesterin-Verbindung.

Ueber die Verbreitung des Cholesterin.

Das Cholesterin scheint ein konstanter Begleiter des Protoplasma zu sein; fast überall, wo es bis jetzt gesucht wurde, wurde es auch gefunden; in neuester Zeit machte Burchard[2]) ausgedehnte Untersuchungen der verschiedensten Organe, auch von Pflanzen, und fand allenthalben Cholesterin: er bediente sich zu seinem Nachweis der neuen Liebermann'schen Reaktion mit Essigsäureanhydrit und Schwefelsäure, die sehr fein ist.

Besonders reichlich findet es sich auffallenderweise in entwicklungsfähigen und in der Entwicklung begriffenen Zellen. Weiterhin findet es sich und zwar, augenscheinlich, so reichlich wie in keinem anderen normalen Gewebe, im Gehirn, überhaupt im Nervengewebe.

So fand Petrowsky, wie schon Eingangs dieser Abhandlung erwähnt, bei seinen Gehirnanalysen ausserordentlich grosse Mengen dieser Substanz. Bekanntlich schlagen sich ja auch an Spirituspräparaten vom Gehirn sehr leicht Cholesterin-Krystalle nieder.

Interessant ist, dass das Cholesterin des Gehirns identisch ist mit dem der roten Blutkörperchen sowohl als mit dem der Gallensteine: Couerbe[3]) wies die Identität des Cholesterin des Gehirn's mit dem der Gallensteine nach, und Manasse[4]) die Identität mit dem Cholesterin der roten Blutkörperchen.

---

1) Meckel v. Hemsbach, Mikrogeologie 1856. Berlin.
2) Burchard l. c.
3) Nach Hoppe-Seyler, Physiol. Chemie 1877.
4) Manasse op. cit.

Die relative Menge variiert nach Fremy[1]) bei verschiedenen Tieren; so fand er im menschlichen Gehirn auf dieselbe Menge „Fett“ (Aetherauszug) viel mehr Cholesterin als im Hundegehirn. Auf das reichliche Vorkommen von Cholesterin in vielen pathologischen Produkten will ich hier nicht eingehen.

Physiologisches.

In Betreff der Physiologie der Substanz liegen 2 diametral entgegengesetzte Theorieen vor, die eine von Beneke[2]), die andere von Flint[3]).

Nach Beneke ist es eine Substanz, die in direkter Beziehung zu den formativen Vorgängen im Organismus steht, die grossenteils mit der Galle in den Darmkanal ergossen wird, wo ihr eine wesentliche Rolle bei der Fettresorption zukomme und von wo aus sie in löslicher Verbindung in die Säftemasse übertrete, nach Flint ist das Cholesterin ein excrementielles Produkt, und die Leber hat die Funktion, dasselbe aus dem Körper auszuscheiden.

Das oben erwähnte reichliche Vorkommen von Cholesterin in entwicklungsfähigen und in der Entwicklung begriffenen Zellen besonders bestimmte Beneke zu seiner Ansicht, dass dem Cholesterin eine solche physiologische Bedeutung zukomme. Weiterhin bestärkten ihn vor Allem in seiner Meinung auch die Untersuchungen Linden-

1) Annal. de Chim. et de Phys. 3. Série. Tome 2. 1841. p. 486.

2) Archiv des Vereins f. wissenschaftliche Heilkunde von Vogel u. Beneke 1861. II. p. 445, 446. — Ferner Beneke: Studien über das Vorkommen von Gallenbestandteilen im Tier- und Pflanzenreich. Giessen 1862.

3) Experimental Researches into a new excretory Function of the Liver etc. — American Journal of the medic. sciences 1862. Vol. 44 p. 305 ff.

meyers[1]), welcher bei Untersuchung von reifen und unreifen Erbsen fand, dass das Cholesterin in denselben beim Reifungsprozess beträchtlich zunimmt, stärker als die übrigen Bestandteile. Beneke machte selbst ähnliche Untersuchungen, wobei er fand, dass Erbsen beim Keimungsprozess bedeutend an Cholesterin zunehmen.

Jedoch sollte man annehmen, dass eine Substanz, der eine solch hohe Rolle im Organismus zukäme, einen viel labileren chemischen Aufbau hätte, als das Cholesterin, das schon Mialhe[2]) 1856 als „caput mortuum" bezeichnete. Valentiner[3]) äusserte sich wie folgt:

„Cum magna copia in liquore, qui partim certe natura excretoria est, in bili, reperitur, et praesertim cum constitutionis chemicae valde stabilis sit, opinari possumus, cholesterinum sub productis finalibus numerandum esse transmutationis materiae organicae animalium". Auch Hoppe-Seyler[4]), der bedeutende physiologische Chemiker, glaubt, „dass das Cholesterin bei der Entwicklung der Zelle selbst nicht thätig, sondern eines der bei dem allgemeinen Lebensprozess der Zelle resultierenden Spaltungsprodukte ist." Erwähnenswert sind auch die Untersuchungen von Becquerel und Rodier[5]), die namentlich in akuten Krankheiten, nach dem Eintritt des Fiebers die Menge des Cholesterin im Blutserum vermehrt fanden, indem hier doch nicht formative Vorgänge, sondern Zersetzungsprozesse in verstärktem Masse statthaben.

---

1) Lindenmeyer op. citat.

2) Mialhe l. c.

3) Valentiner: Disquisitiones de cholestearini, in partibus organismi animalis praesentia atque dignitate. Diss. inaug. Vratislaviae 1859.

4) Hoppe-Seyler, Physiol. Chemie.

5) Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutes etc. von Dr. Eisenmann übersetzt. Erlangen 1845.

Bildungsstätte des Cholesterin.

Die Hauptbildungsstätte für das Cholesterin ist nach Beneke[1]) die Leber, nach Flint[2]) die Nervenmaterie. Flint stellte auf Grund von Experimenten seine Theorie auf, die in der That eine starke Stütze findet in dem ausserordentlich reichlichen Vorkommen von Cholesterin in der Nervenmaterie. Er giebt an, bei vergleichenden Analysen des Blutes von Hunden, das er bald der Carotis, bald der Vena jugularis ext. entnahm, in letzterer eine nicht unbeträchtlich grössere Menge Cholesterin gefunden zu haben als in der Carotis.

Pagès[3]) hält die Untersuchungen von Flint für nicht beweiskräftig; er sagt, derselbe hätte viel grössere Mengen Blut untersuchen müssen, da doch immer kleine Fehler mit unterlaufen bei den Analysen, die bei geringer Menge untersuchten Blutes das Resultat zu fälschen vermögen.

Aus demselben Grunde hält auch Tincelin[4]) die Flint'schen Untersuchungen für nicht genau genug.

Späterhin scheint die Flint'sche Ansicht ziemlich unbeachtet geblieben zu sein; nur Maly[5]) bezeichnet das Cholesterin als Produkt zersetzter Hirnsubstanz.

Uebrigens ist zu bemerken, dass die Ansicht ursprünglich nicht von Flint selbst stammt; vielmehr führt dieser selbst in seiner Abhandlung andere Autoren (Carpenter, Dalton) an, welche das reichliche Vorhandensein von Cholesterin im Gehirn auch schon auf die Vermutung

---

1) Beneke: Ueber das Cholesterin. Arch. d. Vereins f. wissenschaftl. Heilkunde von Vogel u. Beneke. Bd. II. 1866.

2) Flint, l. c. pag. 323, 324.

3) Pagès l. c.

4) Tincelin: Thèses de Strassbourg 1869. 3. Série Nr. 228.

5) Hermann, Handbuch der Physiologie. V. Bd. Th. II. 1881. p. 183.

brachte, dass dasselbe ein Umsatzprodukt des Nervengewebes sein möchte.

Ausscheidungsstätte.

Für das Organ, welchem die Funktion zufällt, den Organismus vom Cholesterin zu befreien, hatte man bisher die Leber gehalten: sowohl Flint[1]) als auch Pagès[2]), Feltz und Ritter[3]) glaubten dies durch Versuche festgestellt zu haben, und auch Beneke glaubt ja, dass das Cholesterin aus der Leber in die Galle übergehe, die nach Kausch[4]), auf Trockensubstanz berechnet, sehr konstant gegen 2 % von dieser Substanz enthält, und zwar in gelöstem Zustand. Nach Versuchen im Laboratorium der Strassburger medizinischen Klinik[5]) käme aber der Leber erwähnte Funktion nicht zu, falls für den Menschen dasselbe gilt wie für Kaninchen und Hund.

Ueber das Cholesterin der Galle. Das Cholesterin der Galle stammt wahrscheinlich aus abgestossenen und zerfallenen Epithelien der Gallenwege, sowie auch von zerfallenen Leberzellen, da, wie wir wissen, Leberzellen bei der Sekretion der Galle immer teilweise zu Grunde gehen.

Bei dem Reichtum der Leber an Cholesterin (2 % der Trockensubstanz)[6]) sind jedenfalls auch diese Zellen relativ sehr reich daran, so dass die Galle vermittelst der in ihr enthaltenen Gallensäuren und Seifen, welche die Lösung des Cholesterin vermitteln, viel Cholesterin

---

1) Flint, l. c.

2) Pagès: Thèses de Strassbourg. Tome X. 3. Série Nr. 212.

3) Comptes rendus. Tome LXXIX.

4) Kausch: Ueber den Gehalt der Leber und der Galle an Cholesterin unter patholog. Verhältnissen. Inaug.-Diss. Strassburg 1891.

5) Dr. Jankan: Ueber Cholesterin und Kalkausscheidung mit der Galle. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 29.

6) Kausch, l. c.

aus ihnen auslaugen kann. Ob dasselbe in den Zellen entstanden, oder ihnen von anderwärts zugetragen wurde, muss unentschieden bleiben.

Ueber Colelithiasis. Bei dieser Gelegenheit sei auch der Cholesterinconcremente, der Gallensteine, die am häufigsten in der Gallenblase vorkommen, gedacht: Ganz allgemein gesprochen wird es zu einer Cholesterin-Ablagerung in der Gallenblase immer dann kommen können, wenn ein Missverhältnis zustande kommt zwischen der Lösungsfähigkeit der Galle für Cholesterin, der Menge abgelöster und zerfallener Epithelien der Gallenwege (inkl. Leberzellen), deren Cholesterin von der Galle aufgenommen wird, und der Kontraktionskraft der Gallenblase, vermittelst welcher sie gebildetes Sediment wieder aus sich zu entleeren vermag. Dieselben Faktoren kommen in Betracht bei der Entstehung der Gallensteine; besonders möchte ich auf die nicht genügend beachtete Rolle, welche eine insuffiziente Kontraktion der Gallenblase dabei spielt, hinweisen. Dieselbe bedingt, dass es in dem lange Zeit in der Blase retinierten Sediment leicht zu den chemischen Zersetzungen kommt, die wir als die Gallensteinbildung einleitend zu betrachten haben; zumal wenn sich schliesslich ein Circulus vitiosus einstellt, wie er so häufig leider in der Pathologie eine so unheilvolle Rolle spielt, wenn nämlich einerseits die erkrankte Gallenblase nicht imstande ist, das jeweils vorhandene Sediment mit der Galle in den Darm zu entleeren, und andererseits die dadurch vermehrte Sedimentmenge infolge von Reizung der Schleimhaut wieder die Erkrankung der Gallenblase verschlimmert.

Behufs sicherer Beantwortung der Frage, was mit dem im Organismus, speziell im Nervensystem vorhandenen Cholesterin geschieht, bedarf es noch weiterer Untersuchungen.

Der Kuriosität halber sei noch erwähnt, dass Sa-

lisbury[1]) auf die phantastische Idee kam, die Thränendrüse für ein wichtiges Ausscheidungsorgan für das Cholesterin zu halten, da es ihm gelang, in 40 Tropfen Thränenflüssigkeit, die er von einer gesunden Frau eroberte, Cholesterin nachzuweisen. Er glaubt, dass in der Entfernung des Cholesterin, das er auch für ein Stoffwechselprodukt der Nerven hält, der Grund liege, warum diese bei bekümmertem Herzen so grosse Erleichterung schaffen!

Zur Frage der Beziehungen des Cholesterin zur sogenannten „Cholämie."

Flint[2]) hält das Cholesterin für ein Nervengift, das bei seiner Anhäufung im Blut die schweren Erscheinungen der sogenannten „Cholämie" hervorrufe; er spricht von einem pathologischen Zustand, dem er den Namen „Cholesteremia" giebt. Flint stützt sich dabei auf seine Blutuntersuchungen, welche folgendes ergaben:

	Unters. Blutmenge grains.	Cholest. ‰ gr.
I. Mann v. 35 J.	312,083	0,445
II. Mann v. 22 J.	187,843	0,658
III. Mann v. 24 J.	102,68	0,751
IV. Icterus simpl.	212,428	0,508
V. Cirrhose d. Leber mit Icterus	50,776	1,85
VI. Cirrhose (leichte) mit Anämie	251,567	0,246
VII. Cirrhose (schwere)	117,193	0,922

Das Blut war dem Arm allemal entnommen worden. In Fall V, wo das Cholesterin so stark vermehrt gefunden wurde, wurde das Blut 6 Tage vor lethalem Ausgang entnommen; Pat. befand sich in den letzten 3 bis 4 Tagen in einem Zustand von Coma. Die Anwesenheit von gallensauren Salzen im Blut hält Flint nicht für

1) Cfr. Americ. Journ. of the med. sciences Bd. 45. pag. 298, 299.
2) Flint, l. c. p. 349 ff.

die Ursache der cholämischen Erscheinungen, da es Frerichs trotz genauester Untersuchung niemals gelungen sei, Gallensalze im Blut nachzuweisen vermittelst der Pettenkofer'schen Reaktion, einerlei, ob er Individuen, die die Erscheinungen der Cholämie darboten, das Blut bei Lebzeiten oder nach dem Tod entnahm. Weitere Fälle, wo bei sogenannten Icterus gravis der Cholesteringehalt des Blutes vermehrt gefunden wurde, erwähnen Pagès[1]) und Picot[2]).

In dem Fall von Pagès fand sich 1,85 p. M. Cholesterin; der betreffende Patient hatte, bevor er starb, noch bedeutende Blutungen aus Rectum, Mund und Nase gehabt, und bei der Sektion zeigten sich im Darmtraktus zahlreiche hämorrhagische Stellen, bei deren mikroskopischer Untersuchung Cholesterin-Krystalle vorgefunden wurden. Pagès nimmt an, dass die Blutungen hier durch die Cholesterin-Krystalle hervorgerufen wurden, und hält es für wahrscheinlich, dass überhaupt die Blutungen bei den verschiedenen Leberkrankheiten hervorgerufen werden durch Niederschlag von Cholesterin aus dem Blut; wenigstens fand er in erwähntem Fall eine grosse Quantität von Cholesterin-Krystallen im Blute vor. In dem Fall von Picot fand sich 1,864 p. M. Cholesterin im Blut.

Es war nun interessant, zu untersuchen, ob man durch Injektion von Cholesterin wirklich imstande sei, bei Tieren cholämische Erscheinungen hervorzurufen.

Solche Versuche stellte Koloman Müller[3]) an und zwar mit positivem Resultat. Er hat nach Injektionen

---

1) Pagès l. c.

2) Journal de l'Anatomie et de la Physiol. VIII, 3. p. 246. Mai Juin 1872.

3) Archiv f. experiment. Pathologie und Pharmakologie 1873. III. H.

von im Ganzen 0,045—0,135 gr Cholesterin in die Vena cruralis von Hunden Cerebralerscheinungen auftreten sehen analog denen, welche bei der sogenannten Cholämie beobachtet werden; hiebei nahm sich Müller betreffs der Symptomatologie des cholämischen Anfalls die 72 Fälle von Cholämie zum Massstab, welche Lebert zusammengestellt hat, aus denen hervorgehe, dass sich die Periode der gestörten Innervation entweder unter der Form eines typhösen Collapses oder unter Excitations- und Depressionserscheinungen zeigt, am häufigsten Depression mit nachfolgendem Coma.

Müller machte Injektionen an 9 Hunden, immer mit demselben Resultat; er injizierte das Cholesterin nicht in Lösung, sondern nur in fein verteiltem Zustand; er zerrieb zu dem Zweck Cholesterin in etwas Glyzerin, worin es sich sehr fein zerteilen liess, und verdünnte nachher das Gemisch mit etwas Seifenwasser, wodurch er eine dickflüssige Masse erhielt, womit er dann seine Versuche anstellte. Die Tiere giengen nach einigen Tagen comatös zu Grunde, und die Sektion ergab negatives Resultat. Durch Injektion von Gallensäuren hingegen konnte Müller keine cholämischen Erscheinungen hervorrufen. Nun steht aber Müller allein mit seinen Beobachtungen über die Wirkung des Cholesterin.

Pagès[1]) hatte bei seinen Injektionen an Hunden keine Cerebralerscheinungen auftreten sehen, und späterhin konnten auch Chomjakow[2]) und v. Krusenstern[3]) seinen Befund nicht bestätigen.

Während Koloman Müller das Cholesterin nicht

---

1) Pagès l. c.

2) Kriegsmediz. Zeitschrift 1872 (russisch), Citat nach v. Krusenstern in Virch. Arch. LXV. 5. 1875 p. 412.

3) v. Krusenstern: Zur Frage über d. Cholesterin. Virch. Arch. 1875 p. 410–418.

gelöst, sondern nur in fein verteiltem Zustand eingespritzt hatte, benützten die anderen bei ihren Versuchen eine vollkommene Lösung von Cholesterin.

Pagès hatte Cholesterin in die Vena cruralis injiziert, gelöst in Mandelseife mit ein Paar Tropfen Aether; er machte solche Injektionen an 2 Hunden.

Chomjakow stellte seine Versuche an Katzen an; als Lösungsmittel wählte er Mandelöl; er injizierte 7,5 ccm einer 5 % Lösung von Cholesterin (= 0,375 gr Cholesterin) in die Vena saphena; entweder sollen die Tiere die Injektion sehr gut vertragen haben, ohne dass man irgendwelche Cerebralerscheinungen wahrnehmen konnte, oder es erfolgte gleich nach vollführter Operation der Tod durch Embolie. Das Oel soll bei 37—40° C. keine Trübung gezeigt haben, welche von unvollkommener Lösung des Cholesterin herrühren konnte.

v. Krusenstern endlich spritzte einem Hund 5 Tage lang täglich 0,05 gr Cholesterin in die Venen, ohne irgendwelche Erscheinungen wahrzunehmen; er hatte das Cholesterin in einer 3 % Lösung von Stearinseife gelöst, wodurch er eine 0,5 % Cholesterinlösung bekam.

Das Nächstliegende nun wäre, anzunehmen, dass Koloman Müller falsch experimentiert hätte; es lassen sich die verschiedenen Resultate aber auch so erklären, dass man nicht eine chemische, sondern eine **physikalische Wirkung des Cholesterin** annimmt, die dadurch zustande kommt, dass die Gewebsflüssigkeiten nicht mehr imstande sind, das vorhandene Cholesterin zu lösen, indem entweder das Cholesterin zugenommen oder diejenigen Substanzen, welche seine Lösung bewirken, abgenommen haben.

Schon ehe Müller seine Versuche machte, äusserte sich Tincelin[1]) nach dieser Richtung. Derselbe hält

1) Tincelin l. c.

die Experimente, welche „in anima vili“ angestellt wurden, um nachzuweisen, dass die Gallensäuren die Erscheinungen der „Cholämie“ hervorrufen, für nicht beweisend, mit der Begründung, dass hier die Anhäufung von gallensauren Salzen sich in ganz anderer Weise vollzogen habe, als es in Krankheiten der Fall sein könne, und fernerhin mit der Begründung, dass es Frerichs niemals gelungen sei, bei „Cholämie“ Gallensäuren im Blut nachzuweisen; so ist er denn geneigt, mit Flint anzunehmen, dass das Cholesterin es sei, was die schweren Erscheinungen beim sogenannten Icterus gravis hervorrufe; weil diese Substanz aber sich chemisch so stabil verhält, kommt er zu folgendem Schluss:

„S'il est bien vrai que la cholésterine, comme semble l'avoir démontré Flint, soit un produit de désassimilation de la substance nerveuse, il arrivera, quand l'accumulation de ce produit se fera dans le sang, un moment où ce liquide saturé ne pourra plus, par les phénomènes endosmo-exosmotique, l'enlever au tissu nerveux. De là, gêne et ensuite défaut de nutrition, la rénovation moléculaire qui la caractérise étant devenu mécaniquement impossible.“

Zu Deutsch: „Wenn es wahr ist, dass das Cholesterin, wie dies Flint gezeigt zu haben scheint, ein Zersetzungsprodukt der Nervenmaterie ist, so wird, wenn sich dies Produkt im Blut anhäufen wird, ein Augenblick eintreten, wo diese Flüssigkeit infolge ihrer Sättigung mit Cholesterin nicht mehr unter dem Phänomen der Endosmose und Exosmose das Nervengewebe von dem Cholesterin befreien kann. Indem hiedurch der Stoffaustausch des Nervengewebes mechanisch unmöglich geworden, kann dasselbe nicht mehr richtig ernährt werden.“

Darnach also würden die schweren Gehirnerscheinungen durch abnorme Retention von Cholesterin im Ner-

vengewebe hervorgerufen sein. Ist dem thatsächlich so, so lässt es sich wohl begreifen, dass Pagès, Chomjakow und v. Krusenstern bei ihren Injektionen keine Cerebralerscheinungen wahrnahmen. Denn da sie, wie angeführt, das Cholesterin in vollkommener Lösung injiziert hatten, wurden hier diejenigen Substanzen, welche im Blut das Cholesterin zu lösen vermögen, nicht in Anspruch genommen, und es kam so nicht zur Sättigung desselben mit diesem schwerlöslichen Körper. Anders ist es bei den Injektionen von Kol. Müller, der das Cholesterin nur in fein zerteiltem, aber nicht gelöstem Zustand eingespritzt hatte; hier konnte es zu solcher Sättigung mit Cholesterin kommen, indem hier im Gegensatz zu den Versuchen der anderen Experimentatoren die Substanz zu ihrer Lösung die im Blut präexistierenden zu ihrer Lösung erforderlichen Substanzen in Anspruch nehmen musste.

Um die Verhältnisse, die hier in Betracht kommen, klar zu machen, möchte ich mich eines Beispiels bedienen: Jod löst sich bei + 15° in 5000 Teilen Wasser. Angenommen nun, man habe eine Lösung vor sich von Jod in Wasser in dem Verhältnis von 0,5 : 5000, 0,5 J auf 5000 Wasser, so wird dieses Wasser noch 0,5 gr weiteren J aufzunehmen vermögen, ob man zu demselben noch beliebige Menge einer 2. Jodlösung hinzufügt oder nicht. Füge ich aber Jod in ungelöstem Zustand hinzu, so ist die Folge davon, dass die Flüssigkeit eine um so viel geringere Menge weiteren Jods aufzulösen imstande ist, als ihr zugegeben wurde; wurden 0,5 gr J zugegeben, so ist die Flüssigkeit mit Jod gesättigt und vermag überhaupt kein Jod mehr aufzulösen.

Der Eintritt der schweren Gehirnsymptome wäre also entsprechend der Ansicht von Tincelin nicht sowohl abhängig von der Menge des überhaupt im Blute kreissenden Cholesterin, als von der Sättigung des Blutes mit

diesem schwerlöslichen Körper, die natürlich umso eher wird eintreten können, je geringer im einzelnen Fall die Lösungsfähigkeit des Blutes für Cholesterin ist. Bedenkt man letzteren Punkt, so könnte es nicht Wunder nehmen, wenn einmal der Symptomenkomplex der Cholämie auftritt, ohne dass eine Vermehrung des Cholesterin im Blut nachzuweisen ist, wenn derselbe einfach infolge davon auftritt, dass das Blut relativ sehr wenig Cholesterin zu lösen vermag, noch weniger als normaler Weise; es hat so gar nichts so sehr Befremdliches, wenn Chomjakow[1]) angiebt, den Gehalt des Blutes an Cholesterin bei einem Fall von Carcinoma mucosum valv. Bauhini, wo keine Gehirnsymptome vorhanden gewesen seien, doppelt so hoch gefunden zu haben als bei einem Fall von Hepatitis interstit. chronica, der comatös ausging.

Die Ansicht von Tincelin würde noch sehr an Wahrscheinlichkeit gewinnen, wenn, wie er selbst sagt, Gehirnanalysen in Fällen von Cholämie einen reichlicheren Gehalt an Cholesterin ergeben würden, als unter normalen Verhältnissen.

Nun findet sich auch wirklich ein Fall angegeben in der Literatur, wo bei einem unter cholämischen Erscheinungen zu Grunde gegangenen Individuum der Cholesteringehalt des Gehirns, das im Uebrigen nicht bemerkenswert verändert war, vermehrt befunden wurde. Es ist dies derselbe Fall von Picot, dessen schon oben Erwähnung gethan wurde. Ausser im Blut giebt er auch im Gehirn den Cholesteringehalt als vermehrt an: er fand in 300 gr Gehirn 4,56 gr Cholesterin = 15,2 $^0/_{00}$. Picot vergleicht diesen Wert mit den von Flint erhaltenen, der bei 2 Gehirnanalysen einmal 7,729 $^0/_{00}$, das andere Mal 11,456 $^0/_{00}$ Cholesterin bekam.

Picot hält auf Grund seiner Analysen die Flint'-

---

1) Chomjakow l. c.

sche Annahme eines Zustandes von Cholesteremia für wohl begründet; nur könne man ihr allein die pathologischen Symptome von Seiten der Nervenzentren nicht zuschreiben, da die Gallensäuren auf das Blut, daher auch auf das Gehirn und die anderen Organe eine äusserst deletäre Wirkung haben.

Das Cholesterin steht, wie schon Flint vermutete, vielleicht auch in ursächlicher Beziehung zu den nervösen Erscheinungen, welche man bei gewöhnlichem Icterus beobachtet: Mattigkeit, Kopfschmerz, psychische Verstimmung u. dergl., da das Cholesterin im Blut schon bei gewöhnlichem Icterus vermehrt zu sein scheint; wenigstens kommt nach Frerichs[1]) bei Icterus ein ungewöhnliches Quantum eines an Cholesterin reichen Fettes im Blut vor; dasselbe steige in einzelnen Fällen auf 4—5 $^0/_{00}$.

Nach Becquerel und Rodier[2]) ferner ist der Cholesteringehalt im Blut bei Resorptionsicterus sehr bedeutend vermehrt; während sie im normalen Blutserum im Mittel von 11 Analysen 0,088 $^0/_{00}$ Cholesterin fanden, fanden sie hier bei einem Fall 0,627 $^0/_{00}$, bei einem weiteren 0,556 $^0/_{00}$ Cholesterin.

Nach angeführten Untersuchungen ist also der Cholesteringehalt des Blutes und des Gehirn's beim Symptomenkomplex der sogenannten Cholämie meist vermehrt, und lässt sich bei Hunden durch Injektion von Cholesterin der Symptomenkomplex der Cholämie hervorrufen; ferner ergiebt sich auch bei gewöhnlichem Icterus eine Vermehrung des Cholesteringehaltes.

Schluss. So bestärkten mich meine literarischen Forschungen, so mangelhaft auch die bisherigen experi-

---

1) Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten 1861. I. Bd. pag. 103.
2) Becquerel u. Rodier op. citat.

mentellen Ermittelungen über die Bedeutung des Cholesterin für das Nervensystem sein mögen, in der Eingangs dieser Abhandlung schon mit Bestimmtheit ausgesprochenen Ansicht, dass das Cholesterin eine für das Nervensystem wichtige Substanz ist.

Zu der daselbst besprochenen Abscheidung von krystallinischem Cholesterin im Nervensystem, die, zumal wenn sie innerhalb der Ganglienzellen oder Axenzylinder statthat, von nervösen Erscheinungen gefolgt sein muss, kann es unter folgenden Umständen kommen: Erstens, wenn die Menge des Cholesterin im Nervensystem zunimmt, dadurch, dass entweder die Ausscheidung (möglicherweise auch Zersetzung) der Substanz behindert oder ihre Bildung vermehrt ist; zweitens, wenn die Substanzen, welche das so schwer lösliche Cholesterin in Lösung zu halten vermögen, abnehmen; schliesslich, wenn beides zugleich eintritt, wenn einerseits die Cholesterinmenge zunimmt, andererseits die Lösungsmittel für dasselbe zugleich abnehmen.

Möge in der Folge die Frage der Beziehungen des Cholesterin zu Affektionen des Nervensystems, speziell zum nervösen Symptomenkomplex der Cholämie, Gegenstand neuer pathologisch-mikroskopischer und pathologisch-chemischer Forschung werden! Weitere Untersuchungen über die dem Cholesterin zukommende pathogenetische Bedeutung sind um so wünschenswerter als positive Ergebnisse solcher auch therapeutisch neue Aussichten eröffnen würden, wie ja immer durch tieferes Ergründen des Wesens von Krankheiten die Therapie nur gewinnen kann.

Ich hoffe späterhin in der Lage zu sein, solche Untersuchungen anstellen zu können.

An dieser Stelle spreche ich noch Herrn Professor Dr. Rosenthal als Referenten meinen verbindlichsten Dank aus.